

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

POUR LE

56

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léon Stanislas PETRIGNANI

Né le 7 novembre 1904, à Bastia (Corse)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA MALADIE DE LÉBER

(ATROPHIE OPTIQUE FAMILIALE ET HÉRÉDITAIRE)

Président : M. FÉLIX TERRIEN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE 2,

1933

25

THESE

1883

1883

DOCTORAL DEGREE

1883

1883

1883

1883

1883

1883

1883

1883

1883

1883

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léon Stanislas PETRIGNANI

Né le 7 novembre 1904, à Bastia (Corse)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA MALADIE DE LÉBER

(ATROPHIE OPTIQUE FAMILIALE ET HÉRÉDITAIRE)

Président : M. FÉLIX TERRIEN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE 2,

1933

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEU-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	N...
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire.	MAUCLAIRE, HOVELACQUE.
	MULON et VERNE,

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Hen-
 ri. Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET . . Pharmacologie.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. . Physiologie.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 ECALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale.
 De GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HALPHEN. . . Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIEDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUENU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIÈRE. . . Pathologie expérimentale et comparée.
 VALLERY-RA-
 DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU LEMAIRE Parasitologie.
 REFTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	MOCQUOT . . .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY . . .	Clinique médicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
DEBRE	Clinique médicale.	SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.	METZGER . . .	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT . . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeurs sans chaire.	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé. . .		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions
mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme
propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni impro-
bation*

A MES PARENTS

A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur TERRIEN

Professeur de Clinique Ophtalmologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MON MAITRE

M. le Docteur A. MONTHUS

Ophtalmologiste de l'Hôpital des Enfants-Malades
Officier de Légion d'Honneur

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de ma profonde et respectueuse gratitude pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son service et la grande bienveillance qu'il ne cesse de me témoigner.

A M. le Docteur A. FAVORY

Ophtalmologiste des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui veut bien chaque jour me
guider de ses conseils et me faire
partager son expérience. Que ce
travail inspiré par lui soit le
témoignage de mon attachement
et de ma reconnaissance.*

A M. le Docteur A. SIREDEY

Médecin honoraire des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Témoignage de respectueuse affection.

A M. le Docteur P. HALBRON

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

Souvenir reconnaissant.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. le Professeur WIDAL (*in memoriam*)

M. le Professeur DELBET

M. le Professeur VAQUEZ

Externat :

M. le Professeur agrégé AUVRAY

M. le Professeur agrégé ALAJOUANINE

M. le Docteur POULARD

M. le Professeur TERRIEN

M. le Docteur MONTHUS

A M. le Docteur JEAN GALEZOWSKI

Hommage reconnaissant.

A MM. les Docteurs

P. DELAFONTAINE et R. SAUVAGE

AVANT-PROPOS

Nous avons eu l'occasion d'observer récemment dans le service de notre Maître, M. le Dr MONTHUS, plusieurs cas d'atrophie optique familiale et héréditaire. Depuis que LEBER a individualisé cette affection en 1877 elle n'a cessé d'éveiller dans le monde ophtalmologique un assez vif intérêt : son hérédité très particulière, sa pathogénie si discutée ont fait l'objet de maintes recherches dont la plupart, il est vrai, n'apportèrent que des résultats incertains. Mais quelques travaux de ces dernières années semblent avoir jeté une clarté nouvelle sur ces difficiles problèmes et leur ont donné un regain d'actualité.

Les observations inédites que nous rapportons dans cette thèse ont le modeste mérite d'avoir été prises avec grand soin. On y découvrira peut-être quelques faits intéressants (troubles de la coagulation chez un de nos malades ; chorioretinite disséminée, etc...).

Ces observations sont rassemblées pour plus de clarté à la fin de notre travail. Dans les cinq chapitres qui les précèdent nous avons essayé de résumer ce que

L'on sait aujourd'hui de la maladie de Leber, en indiquant ce qui est démontré et ce qui est hypothétique. Et nous avons noté, chemin faisant, les remarques qui nous ont été suggérées par la lecture d'un assez grand nombre d'observations.

Voici notre plan :

Le chapitre I n'est qu'un bref rappel historique.

Dans le chapitre II nous étudions la symptomatologie, en insistant quelque peu sur les troubles associés que les travaux modernes ont mis en lumière : troubles nerveux, troubles endocriniens, troubles de la coagulation sanguine ; ces symptômes associés extra-oculaires ne sont-ils pas d'un grand intérêt dans l'étude d'une maladie qui ne se résume certainement pas à l'atteinte du nerf optique et paraît de plus en plus se rattacher étroitement à la pathogénie générale ?

Le chapitre III est consacré à la pathogénie, on y trouvera quelques observations récentes, et notamment celle que REHSTEINER a fait paraître en 1930 dans la *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. Cette observation apporte un intéressant examen anatomique, le seul qui ait été publié jusqu'à ce jour.

Le chapitre IV traite de l'hérédité. Celle-ci a fait l'objet de nombreux travaux étrangers, mais elle n'a pour ainsi dire jamais été étudiée en France. Le récent rapport de VAN DUYSE a comblé cette lacune, mais il est peut-être d'une lecture trop ardue pour celui qui désire seulement des notions générales sur les théories modernes de l'hérédité appliquées à la Maladie de Léber.

Quant au chapitre V, qui concerne le traitement, il

est, hélas ! fort court. Souhaitons qu'il s'allonge bientôt par la découverte d'une thérapeutique efficace.

Qu'il nous soit permis, au seuil de cette thèse, d'exprimer notre gratitude aux Maîtres qui nous ont inspiré ce travail et qui veulent bien, aujourd'hui encore, nous instruire et nous guider : à M. le D^r MONTHUS, si indulgent à notre égard ; et à M. le D^r FAVORY dont les conseils précieux nous ont dirigé dans notre tâche.

CHAPITRE I^{er}

HISTORIQUE

Aucune affection n'a reçu à plus juste titre que la M. de L. le nom de l'auteur qui l'a fait connaître. DE GRAEFE, il est vrai, en avait déjà signalé un cas en 1838 (trois malades atteints dans une même famille « d'atrophie optique essentielle »). Mais il ne put discerner dans cette unique observation les grands caractères qui différencient cette atrophie optique de toutes les autres : son mode d'hérédité, ses conditions d'apparition, son évolution particulière. LEBER, au contraire, dès ses premières observations (1871 et 1872) esquisse un tableau de la maladie où il met déjà en relief les faits essentiels ; et en 1877, ayant réuni 55 cas, il donne une description clinique si parfaite que tous les travaux ultérieurs n'ont rien eu, pour ainsi dire, à y ajouter.

Citons rapidement, parmi ces travaux, ceux qui, à divers titres, nous semblent les plus intéressants :

PROUFF dans sa thèse (1873) rapporte la première observation de langue française.

SCHMIDT-RIMPLER (1873) puis COPPEZ (1892) signalent des familles où la M. de L. s'associe avec la rétinite pigmentaire.

BERGER (1892) propose une hypothèse pathogénique qui est restée longtemps classique : compression osseuse du nerf au niveau du canal optique mal conformé. Nous verrons ce qu'il faut en penser.

SNELL (1896) attire l'attention sur les troubles nerveux (crises convulsives, troubles psychiques, etc...) qui accompagnent fréquemment l'atrophie optique héréditaire. Il insiste d'autre part sur le rôle possible de l'intoxication nicotino-alcoolique.

Le travail d'HORMUTH (1900) est une très importante monographie où sont rassemblées toutes les observations connues à cette époque : 300 malades environ, répartis dans 80 familles. Il met en lumière l'hérédité récessive de la maladie, identique à celle de l'hémophilie.

Quant aux travaux de ces dernières années ils étudient surtout, dans la M. de L. les deux chapitres les plus intéressants et les plus difficiles : la pathogénie et l'hérédité. Nous devons à HERBERT FISCHER (1916) et à H. LAGRANGE (1922) des observations très intéressantes touchant la pathogénie. Mais la question de l'hérédité ne semble pas avoir passionné les ophtalmologistes français ; ce sont des auteurs de langue allemande : VOGT, DREXEL (1922), WORDENBURG (1924), etc... qui lui ont consacré dans ces dix dernières années d'importants travaux.

Mentionnons enfin, en terminant, cet aperçu historique, les recherches toutes récentes de VOGT et REHSTEINER, auteurs du premier examen anatomique d'un cas de M. de L. (1930).

CHAPITRE II

SYMPTOMATOLOGIE

Les troubles oculaires de la M. de L. sont depuis longtemps bien connus. Aussi nous bornerons-nous à les rappeler brièvement en insistant toutefois sur quelques points particuliers.

Mais aux *signes oculaires* proprement dits s'ajoutent bien souvent des troubles extra-oculaires portant principalement sur le système nerveux et l'appareil endocrinien. Ces *troubles associés*, dont la fréquence nous a frappé à la lecture d'un grand nombre d'observations, nous ont paru mériter une place dans ce chapitre. Ne sont-ils pas d'un grand intérêt dans l'étude d'une affection qui est conditionnée, tout porte à le croire, par une tare héréditaire du système neuro-endocrinien ?

I. — Troubles oculaires

AGE D'APPARITION.

Les premiers troubles visuels apparaissent à un âge très variable. Il est de notion classique que l'affection

se déclare dans la majorité des cas aux environs de la puberté ; mais cette notion n'est pas tout à fait exacte ; le tableau suivant, que nous empruntons à RÖNNE indique avec évidence que le maximum de fréquence se place entre 20 et 30 ans :

Ages	1 à 10	10 à 15	20 à 30	30 à 40	40 à 50	50 à 60	60 à 70
Nombre de cas.	7	71	177	37	12	5	1

Les âges extrêmes signalés dans la littérature sont 5 ans et 71 ans. Ce sont là des exceptions ; mais retenons qu'il faut savoir penser à la M. de L. chez des malades même d'un certain âge, en particulier chez les femmes au moment de la ménopause (HORMUTH).

SEXE.

Le sexe féminin, conformément aux lois de l'hérédité matriarcale récessive que nous étudierons plus loin est beaucoup moins éprouvé que le sexe masculin. La statistique de HORMUTH donne une proportion féminine de 13 %. Parmi nos 6 observations, une seule femme est atteinte.

MODIFICATIONS DE L'ACUITÉ.

Il s'agit donc, le plus souvent, d'un homme jeune ou d'un adolescent. Sa vision, sans cause apparente, se trouble assez brusquement ; un brouillard s'étend devant les deux yeux ; chaque jour il s'épaissit davantage et le trouble visuel s'aggrave ainsi progressivement pendant quelques semaines ou quelques mois. Cette

période progressive de la maladie s'accompagne souvent de céphalées très pénibles.

Dans la deuxième période, ou *période stationnaire*, la vue ne se modifie presque plus ; mais le malade est à demi aveugle, incapable de lire et d'écrire ; il voit un peu mieux dans la demi-obscurité, très mal à la lumière vive. L'acuité peut ainsi varier, suivant les sujets et suivant l'éclairement, de $1/10$ à $1/100$; pourtant, même dans les cas les plus graves, le malade peut se conduire sans difficulté. Ce point est important ; il fait présager quelles sont les altérations du champ visuel.

CHAMP VISUEL.

L'examen périmétrique révèle en effet un *scotome central bilatéral*, un large scotome, plus étendu que celui de l'amblyopie toxique, et d'autant plus étendu que le trouble visuel est plus prononcé. Dans les premières semaines de la maladie c'est souvent un scotome relatif, avec achromatopsie centrale. Plus tard il devient presque toujours absolu. Il est semblable des deux côtés par sa forme et ses dimensions.

Par contre *le champ visuel périphérique n'est que peu ou pas modifié* ; dans $2/3$ des cas ses limites sont entièrement normales ; quand elles sont altérées ce peut être de façons diverses : le type le plus fréquent paraît être le rétrécissement concentrique, que PROUFF signalait déjà en 1873 ; deux de nos malades présentent un tel rétrécissement (obs. V. et VII). D'autres fois le champ visuel est rétréci dans l'une quelconque de ses parties.

Quoi qu'il en soit, deux points doivent être soulignés ici :

1) L'atteinte de la vision périphérique est très inconstante, en tout cas très légère, et c'est le vaste scotome central qui caractérise avant tout le champ visuel de la M. de L.

2) Le rétrécissement bitemporal est une exception ; du moins il n'est pas plus fréquent que les autres variétés de rétrécissement. On n'observe jamais d'hémianopsie véritable, ou d'altérations systématisées qui puissent faire songer à une compression chiasmatique.

Le champ visuel pour les couleurs est modifié parallèlement au champ visuel pour le blanc, mais le rétrécissement aux couleurs est souvent plus prononcé, toutes proportions gardées. D'ailleurs il existe bien souvent soit une achromatopsie totale (c'est la règle dans les cas anciens), soit une achromatopsie partielle (c'est la perception du bleu qui est le plus longtemps conservée). Le scotome central pour les couleurs est plus étendu que le scotome pour le blanc (V. obs. III).

FOND D'ŒIL.

Tels sont les signes subjectifs de la maladie de Leber. Le scotome central en est le plus essentiel.

Examinons maintenant le fond d'œil.

Son aspect n'est pas le même dans les cas récents (période progressive) et dans les cas anciens (période stationnaire).

1° Période progressive.

La papille présente assez souvent des modifications

réalisant l'aspect d'une névrite très atténuée : hyperhémie, limites imprécises, léger œdème péripapillaire empiétant sur la rétine le long des vaisseaux. Ces symptômes de pseudo-névrite sont toujours très discrets, quand ils ne font pas complètement défaut.

2° Période stationnaire.

Le symptôme ophtalmoscopique constant à cette période est l'atrophie du disque optique. C'est une atrophie partielle, prédominant dans le segment temporal qui est souvent blanc nacré, complètement décoloré. Les bords de la papille peuvent présenter quelques bavures, quelques amas pigmentaires qui sont les vestiges des modifications pseudo-névritiques de la période précédente. Les vaisseaux sont rétrécis, principalement les artères. Cette atrésie des artères semble proportionnelle à la gravité du trouble visuel. Elle était très accusée chez le plus atteint de nos six malades.

En dehors de cette atrophie optique le fond d'œil est, dans la règle, normal. SCHMIDT-RIMPLER et plus tard COPPEZ ont signalé l'association possible de la M. de L. avec la rétinite pigmentaire ; on n'en connaît que deux ou trois observations.

Chez trois de nos malades (obs. I, II, III) existaient quelques lésions chorioretiniennes sous forme de petits foyers atrophiques et surtout pigmentaires disséminés à la périphérie du fond d'œil. Ces lésions, qui ne s'accompagnaient ni d'héméralopie ni de rétrécissement du champ visuel, réalisaient chez ces trois frères un aspect tout à fait semblable. Nous ne connaissons pas d'observation analogue.

En résumé : Les signes oculaires de l'atrophie optique héréditaire sont ceux d'une névrite rétrobulbaire. Mais cette névrite rétrobulbaire se distingue par les grands caractères suivants :

- 1° Le caractère héréditaire et familial (nous verrons qu'il n'est pas toujours évident) ;
- 2° la bilatéralité et l'atteinte égale des deux yeux ;
- 3° l'absence de toute cause toxique ou infectieuse ;
- 4° la gravité de l'évolution, aboutissant vite à un scotome très large, à une acuité très réduite, en dépit de tous les traitements mis en œuvre.

II. — Troubles associés

(TROUBLES NERVEUX, TROUBLES ENDOCRINIENS,
TROUBLES DE LA COAGULATION SANGUINE)

Ces troubles associés ne sont pas constants, loin de là. Les troubles nerveux n'existent que dans un tiers des cas ; les troubles endocriniens moins souvent encore ; mais peut-être sembleraient-ils plus fréquents si l'on songeait toujours à les rechercher. Car ces malades, chose curieuse, sont habituellement bien développés et ont un aspect robuste qui n'incite pas à faire un examen général approfondi.

A. — Troubles nerveux.

La céphalée, nous l'avons vu, est très fréquente pendant les premières semaines, à la période progressive.

Elle est diffuse ou à prédominance frontale, parfois très violente et rebelle aux analgésiques.

Chez l'un de nos malades, des maux de tête très pénibles ont précédé de quelques jours le trouble visuel (obs. V).

L'épilepsie est signalée dans maintes observations ; quand elle n'existe pas chez le malade lui-même on la trouve parfois chez un frère ou une sœur indemne d'atrophie optique, comme si la même tare familiale se manifestait chez les uns et chez les autres avec des localisations différentes. L'observation des frères L... (obs. I à IV) est à cet égard particulièrement suggestive : Les trois frères aînés furent atteints d'atrophie optique au même âge, à 11 ans ; le quatrième frère, à 11 ans lui aussi, fit sa première crise d'épilepsie.

Il s'agit de convulsions généralisées, à type d'épilepsie essentielle, sans aucun signe de localisation. D'autres fois, et plus fréquemment peut-être, le mal comitial se présente sous forme d'équivalents : absences, fugues, etc ..

D'autres fois enfin ce sont des convulsions, des « attaques de nerfs » sans aucun caractère d'organicité. Ces malades sont presque toujours des nerveux, hyperémotifs, hyperexcitables ; ainsi dans la famille observée par PROUFF ils présentaient tous des crises mal définies, convulsions sans perte de connaissance, bizarreries de caractère, etc ..

Et parfois il s'agit de troubles psychiques plus graves : Par exemple chez la jeune fille de l'observation VII qui

présente un état mélancolique, avec idées de fugue et de suicide.

En dehors de ces divers troubles nerveux : épilepsie véritable, ou équivalents, ou phénomènes psychiques, l'examen neurologique est toujours négatif dans la M. de L..

B. — Troubles endocriniens.

HERBERT FISCHER, en 1916, attira l'attention pour la première fois sur les troubles endocriniens dans l'atrophie optique héréditaire. Nous verrons plus loin par quel mécanisme ils peuvent provoquer, selon lui, l'atrophie des nerfs optiques. Quelques années plus tard (1922), LAGRANGE a publié l'observation d'un jeune homme de 18 ans atteint de MALADIE DE LEBER et qui, après un traitement opothérapique, bénéficia d'une grande amélioration de l'acuité visuelle. Il ne présentait d'ailleurs aucun trouble clinique de l'appareil endocrinien.

A la suite de ces observations nous avons recherché, chez nos six malades, l'existence possible de désordres endocriniens.

Les cinq hommes ne présentaient aucun trouble cliniquement appréciable. Mais la sixième malade, B... Raymonde (obs. VII) offrait des signes d'insuffisance ovarienne (obésité, dysménorrhée, etc...) apparus en même temps que les premiers troubles visuels. Le traitement opothérapique thyro-ovarien resta sans effet sur la vision (il est vrai que l'affection remontait déjà à plus d'une année).

D'autres observations, publiées à l'étranger, indi-

quent des troubles évidents des sécrétions internes. Celle de J. PINES et F. TRON est doublement intéressante à rapporter dans ce chapitre car le malade qu'elle concerne présente non seulement des troubles endocriniens très accentués, mais aussi des phénomènes nerveux qui illustreront ce qui en a été dit plus haut. La voici résumée :

— Pierre A..., 32 ans.

Début brusque, le matin au réveil ; sensation de brouillard, impossibilité de lire, céphalée frontale. Le trouble visuel s'est ensuite aggravé progressivement. Actuellement le malade peut seulement se conduire.

Antécédents personnels : Néant, sauf strabisme, opéré à 14 ans. Pas d'intoxication.

Antécédents héréditaires : Père et mère normaux.

Un oncle maternel a été atteint d'atrophie optique à 12 ans.

Le malade a eu 7 sœurs, mortes en bas âge et 5 frères dont 4 sont atteints d'atrophie optique avec scotome central. L'un d'eux est en outre épileptique : Crises convulsives assez fréquentes, avec perte de connaissance, morsure de la langue et incontinence d'urines.

Examen oculaire :

— V. O. D. : doigts à 35 cm.

— V. O. G. : doigts à 20 cm.

— Champ visuel : Large scotome central absolu bilatéral ; rétrécissement supéro externe du côté droit, inféro-interne du côté gauche.

— Les couleurs ne sont pas perçues, sauf le bleu ; le champ visuel pour cette couleur est rétréci irrégulièrement.

— Fond d'œil : Papilles pâles à bords nets et vaisseaux très atrésiés. Rétine normale.

Examen général : Légère asymétrie faciale ; palais ogival.

Troubles endocriniens réalisant un infantilisme partiel : très faible pilosité sur tout le corps ; absence complète de barbe et de moustache, hyperhydrose ; corps thyroïde et organes génitaux d'apparence normale. Pouls vagotonique. Tremblement des mains et des paupières fermées.

Les réflexes tendineux sont normaux. Aucun symptôme neurologique organique ; mais l'interrogatoire et l'observation du malade à la clinique révèlent des troubles mentaux : « Son caractère est tout à fait anormal, extrêmement irritable, de sorte qu'il est toujours en conflit avec ceux qui l'entourent, avec ses parents, avec son maître d'école, puis avec sa femme obligée à demander le divorce, avec tous ceux qui l'approchent et qui le soignent. A la clinique il provoque chaque jour des scandales, au point qu'on songe à l'interner. Les qualités affectives sont affaiblies. C'est un véritable psychopathe ».

L'examen physique est par ailleurs négatif, B.-W. négatif. Urines normales.

Il existe plusieurs autres observations où les troubles nerveux ou endocriniens associés à la M. de L. sont aussi évidents que dans le cas qui précède. Si peu nombreuses qu'elles soient (car l'atrophie héréditaire est elle-même rare) de telles observations ne sont-elles pas assez significatives pour nous engager à examiner soigneusement ces malades au point de vue nerveux et au point de vue glandulaire ?

C. — Troubles de la coagulation sanguine.

Nous avons déjà signalé l'observation de LAGRANGE dont le malade guérit en partie à la suite d'un traite-

ment opothérapique. Le même malade présentait une particularité très curieuse :

Un retard de la coagulation sanguine avec faible rétractilité du caillot, c'est-à-dire les symptômes hémato-logiques de l'hémophilie :

— temps de saignement : 6 m. ;

— temps de coagulation : 25 m. ;

— caillot : lentement rétractile, laissant exsuder un sérum clair teinté fortement en jaune.

Or, l'hémophilie est une des rares maladies qui se transmettent comme la M. de L. par hérédité matriarcale.

« Nous trouvons très suggestif, dit H. LAGRANGE, de
« relever chez un sujet atteint d'une maladie hérédi-
« taire à filiation matriarcale et soumise aux lois de
« l'hérédité mendélienne un stigmate sanguin qui est la
« caractéristique de l'hémophilie ».

Les troubles de la coagulation n'avaient jamais été signalés, peut-être aussi jamais été recherchés avant cette observation de H. LAGRANGE. Ayant fait examiner nos malades à ce point de vue nous avons constaté chez l'un d'entre eux (obs. VII) un léger retard de la coagulation (13 m.) mais surtout une irrétractilité complète du caillot. Il s'agit donc ici d'un syndrome s'apparentant à l'hémogénie de P.-E. WEIL.

Si nous ajoutons que la même malade présentait aussi des manifestations cliniques d'insuffisance ovarienne et de graves troubles nerveux, nous voyons par cet exemple quel est l'intérêt, mais aussi la complexité de tous ces troubles associés par lesquels la M. de L. se rattache à la pathologie générale.

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE

Bien des hypothèses ont été proposées pour expliquer la pathogénie de l'atrophie optique héréditaire. L'hérédité est assurément le facteur essentiel et indispensable de la maladie. La consanguinité, quand elle existe, aggrave l'hérédité; nous verrons (p. 51) comment elle augmente le pourcentage des enfants atteints et rend manifeste chez les filles la tare que d'ordinaire elles ne portent qu'à l'état latent.

Mais le caractère héréditaire, l'influence aggravante de la consanguinité, ne nous renseignent nullement sur la cause primordiale du mal, sur le processus pathologique qui détruit, de générations en générations, les fibres axiales du nerf optique. Processus inflammatoire? mécanique? toxique? Autant d'hypothèses qui ont été émises et que nous allons essayer de commenter en tenant compte des observations les plus récentes et de quelques acquisitions que ces dernières années nous ont apportées.

L'hypothèse d'une INFLAMMATION est la plus ancienne. LEBER lui-même l'avait admise. Cet auteur croyait à une névrite véritable, résultant d'une « prédisposition congénitale ». Cette opinion fut acceptée dans beaucoup de travaux ultérieurs ; elle s'appuie principalement sur les modifications de la papille qui, pendant la période de début, présente parfois un léger œdème d'aspect névritique.

Mais comment expliquer qu'une inflammation se transmette par hérédité récessive ? l'hémophilie, le daltonisme ne sont pas des inflammations. La question est aujourd'hui définitivement jugée grâce à une observation récente de VOGT et REHSTEINER qui ont pu faire un examen histo-pathologique du globe et du nerf optique, pour la première fois, dans un cas de M. de L. le malade, emporté en 1929 par une hémorragie cérébrale appartenait à la famille dont l'arbre généalogique si caractéristique est reproduit page 55. Nous traduisons ci-dessous les passages essentiels de cette observation.

Le malade dont il s'agit avait conservé des yeux normaux jusqu'à sa 39^e année, en 1920. C'est alors que la vision s'abaissa subitement. L'examen montrait du côté droit un scotome qui s'étendait de la tache aveugle jusqu'au voisinage du point de fixation ; dans les mois suivants le scotome déborda le point de fixation et s'agrandit vers le haut, cependant que le C. V. périphérique restait partout normal. L'œil gauche était atteint d'une façon analogue. L'acuité visuelle, au bout de quelques mois, était réduite à la perception des doigts et l'ophtalmoscope montrait à ce moment une papille atrophique à limites précises, avec des vaisseaux rétiniens légèrement atréfiés.

Examen histopathologique : On constate, sur les coupes du nerf optique, des lésions évidentes d'atrophie.

Au niveau du globe, les lésions sont beaucoup moins marquées que dans le nerf optique. Une seule altération : l'atrophie de la couche des cellules ganglionnaires dans la partie centrale de la rétine. Dans l'œil normal la couche des cellules ganglionnaires est mince à la périphérie de la rétine, où elle ne comprend qu'une seule rangée de cellules : dans le centre au contraire, près de la *fovea centralis*, elle est beaucoup plus épaisse et comprend six couches de cellules superposées. Dans notre cas de M. de L. il n'en est pas ainsi et la couche des cellules ganglionnaires est aussi mince dans la région périfovéale que dans la région périphérique.

Lorsque nous suivons les faisceaux atrophiés tout le long du nerf optique nous trouvons d'abord, immédiatement derrière le globe, le maximum des lésions atrophiées dans le segment temporal, sous forme d'un coin dont le sommet atteint les vaisseaux centraux. Cette région, dans laquelle les gaines de myéline font complètement défaut, est entourée d'une région dans laquelle les gaines de myéline existent, mais en nombre très diminué. La névroglie est proliférée et les cloisons présentent des altérations caractéristiques.

Dans les coupes plus postérieures la partie atrophique est séparée peu à peu du bord par du tissu normal ; en même temps elle n'atteint plus les vaisseaux centraux, de sorte qu'elle dessine non plus un coin, mais une demi-lune. La partie tout à fait centrale du nerf est occupée par du tissu à demi atrophié. Cette répartition de l'atrophie persiste sans grande modification dans les coupes plus postérieures encore, jusqu'au voisinage du chiasma.

Le siège des lésions atrophiées dans la rétine et le nerf optique est donc nettement lié au trajet des fibres papillo-maculaires. Celles-ci prennent leur origine dans la macula, atteignent le bord temporal de la papille, suivent d'abord la portion temporale du nerf pour se déplacer ensuite vers le

centre. La surface de section du faisceau maculaire est égale, suivant les dernières recherches de IGRSHEIMER à $1/10$ ou $1/15$ de la surface totale de la coupe. Dans notre cas le faisceau papillo-maculaire est contenu assurément dans la région atrophique mais celle-ci est beaucoup plus grande que $1/10$ du nerf et renferme par conséquent, en dehors du faisceau maculaire, de nombreuses autres fibres. Ce fait nous explique pourquoi, dans le C. V. le scotome ne se limite pas au point de fixation et que la région environnante soit également atteinte, tandis que la périphérie du C. V. est conservée.

Cet examen permet pour la première fois d'étudier avec des données anatomiques la pathogénie de la M. de L.

Un fait est certain : *le nerf ne présentait aucune altération d'ordre inflammatoire*. On pourrait objecter que, entre le début du trouble visuel et la mort, 7 années se sont écoulées, pendant lesquelles les traces de l'inflammation originale ont pu s'effacer. Nous répondrons à cette objection qu'une atrophie primitive et une atrophie post-névritique se distinguent, même à une période tardive, par l'aspect des cloisons interfasciculaires. Alors que dans l'atrophie simple (type tabétique) les plus minces cloisons disparaissent, laissant communiquer entre elles les loges fasciculaires, dans l'atrophie post-névritique tout au contraire les cloisons secondaires sont épaissies, de telle sorte que les faisceaux restent entièrement séparés les uns des autres. Notre cas offre très nettement l'image d'une atrophie simple.

Nous concluons que le premier examen anatomique d'un cas de M. de L. révèle une atrophie simple du faisceau papillo-maculaire et des fibres environnantes, sans aucun signe d'inflammation présente ou passée.

Cet examen anatomique permet donc de rejeter la théorie inflammatoire.

LA SYPHILIS, qui retentit si souvent sur le nerf optique, ne paraît pas en cause dans la M. de L : les observations ne mentionnent qu'exceptionnellement des signes cliniques de syphilis héréditaire; le B. W. est toujours négatif. Le traitement spécifique, même très précoce reste sans action.

L'hypothèse d'une COMPRESSION OSSEUSE, qui fut longtemps admise par la plupart des auteurs, a été proposée par BERGER en 1892. L'atrophie optique serait due, selon lui, à un défaut de développement du sphénoïde, à une malformation qui comprimerait le nerf dans le canal optique trop étroit, ou même plus en arrière, entre le trou optique et le chiasma. Cherchant à contrôler cette hypothèse par la radiographie BRUNNER aurait constaté plusieurs fois l'hypertrophie des cellules sphénoïdales.

A cette théorie on peut faire au moins deux objections qui la mettent en désaccord avec les faits :

1) La croissance du sphénoïde est terminée à 18 ans (TILLAUX). Or nous avons vu que la M. de L. apparaît souvent à un âge bien plus avancé (30 ans chez l'un de nos malades ; 39 ans chez celui autopsié par Vogt ; 45 à 50 ans chez un certain nombre de femmes atteintes à la ménopause) ;

2) Une compression osseuse lèserait les fibres périphériques du nerf, et non pas les fibres axiales. Dans l'oxycéphalie, où il est logique de supposer une malformation des trous optiques (MICHEL et PARFICK l'ont vérifiée à l'autopsie) le C. V. est exactement contraire

à celui de l'atrophie optique héréditaire : au lieu de la vision centrale, c'est la vision périphérique qui est supprimée. La théorie de BERGER ne semble donc pas admissible.

Plus récemment Herbert Fischer a repris l'hypothèse d'une compression en accusant non plus le sphénoïde, mais l'HYPOPHYSE.

Il est démontré que la glande pituitaire subit quelquefois, pendant les périodes critiques de la vie génitale (puberté, grossesse, ménopause) une hyperplasie suffisante pour comprimer les voies optiques. En mesurant le C. V. des adolescents on découvre assez souvent un rétrécissement bitemporal léger, associé à d'autres signes hypophysaires : c'est l'acromégalie fruste des adolescents (BRISSAUD). Puisque les dimensions de l'hypophyse augmentent à la puberté ; puisque la M. DE L. apparaît souvent à la même période, l'hypothèse de FISCHER est logique *a priori*. Elle s'accorde assez bien avec l'existence de troubles associés endocriniens et nerveux ; elle s'appuie enfin sur l'observation d'une fillette de 11 ans dont la selle turcique est anormale (ses dimensions ne sont pas augmentées, mais elle est occupée par une ombre ayant l'aspect de rayons de miel).

A cette théorie de la compression hypophysaire il faut pourtant faire aussi de sérieuses objections :

1) La M. de L. ne s'observe pas seulement à la puberté. C'est entre 20 et 30 ans qu'elle atteint, d'après RÖNNE, son maximum de fréquence ;

2) L'aspect radiographique signalé par FISCHER n'a jamais été retrouvé ;

3) Et surtout le C. V. dans l'affection qui nous occupe est bien différent de ce qu'on observe dans les compressions hypophysaires : Point d'hémianopsie bitemporale dans la M. de L. mais scotome central constant, altérations périphériques assez rares, de type variable, le plus souvent rétrécissement concentrique. Comment concilier ces symptômes avec l'hypothèse d'une compression chiasmatique ? Pourquoi toujours un scotome central, souvent un rétrécissement concentrique, et presque jamais d'hémianopsie ou de rétrécissement bitemporal ?

FISCHER a eu le mérite d'attirer l'attention sur le rôle possible des glandes endocrines dans la M. de L. mais n'exagère-t-il pas l'action de l'hypophyse lorsqu'il attribue à une compression du chiasma non seulement l'atrophie optique héréditaire, mais encore un grand nombre d'autres névrites rétro-bulbaires et même d'amblyopies toxiques ?

D'autres opinions ont été soutenues, qui ne nous semblent pas non plus très satisfaisantes :

LE SPASME DES ARTÈRES RÉTINIENNES, auquel ABADIE faisait une si grande part dans la genèse de certaines atrophies optiques fut accusé à son tour dans la M. de L. CAILLAUD fut ainsi amené à pratiquer une sympathectomie cervicale et péricarotidienne chez un jeune homme de 17 ans qui garda de cette expérience un syn-

drome de Cl. Bernard-Horner, sans amélioration visuelle (thèse de FAVIER).

« Il ne faut pas exagérer la valeur du spasme, remarque à juste titre M. le P^r TERRIEN, surtout dans « une maladie qui évolue de façon constante, progressive et toujours bilatérale ».

TREACHER-COLLINS considère l'atrophie optique familiale comme un phénomène d'ABIOTROPHIE. Ce terme, suivant la définition de GOWERS, désigne la disposition héréditaire par laquelle, un organe, une fois parvenu au terme de son développement, subit une dégénérescence précoce. Tel est par exemple le sort du thymus. Tel serait aussi le sort du faisceau maculaire sous l'influence d'une hérédité pathologique mal définie.

Cette théorie est bien imprécise. Elle ne repose que sur des analogies vraiment fort lointaines avec l'évolution de certains organes comme le thymus. Elle définit les faits à l'aide d'un terme nouveau sans pouvoir en fournir aucune explication précise et en admettant cette abiotrophie, ce vieillissement prématuré du nerf optique nous ne serions guère plus avancé qu'en admettant la « débilité congénitale du faisceau maculaire » par laquelle un autre ophtalmologiste croyait expliquer la M. de L.

Examinons enfin une dernière théorie sur laquelle nous voudrions insister davantage, car elle s'appuie, à l'inverse des précédentes, sur des faits d'observation et non sur des hypothèses souvent arbitraires. Nous vou-

lons parler de la THÉORIE TOXIQUE. Sans doute il ne saurait s'agir des intoxications exogènes habituellement incriminées dans les névrites rétro-bulbaires. L'alcool, le tabac, le plomb jouent peut-être un rôle adjuvant, si l'on en croit certaines observations, mais ne peuvent être évidemment la cause déterminante de cette maladie héréditaire. Ce sont des intoxications endogènes, des auto intoxications d'origine endocrinienne qui sont soupçonnées de provoquer l'atrophie héréditaire des nerfs optiques.

Nous avons déjà cité l'observation publiée par H. LAGRANGE en 1922 dans les *Archives d'ophtalmologie*. Il s'agissait d'un jeune homme atteint à la fois de M. de L. et d'hémophilie. Sa vision fut très améliorée par un traitement opothérapique. H. LAGRANGE concluait ainsi son article :

« Nous sommes porté à croire que dans cette maladie héréditaire, l'atteinte rétrobulbaire du nerf optique est surtout commandée par une tare endocrinienne dont les méfaits éclatent plus volontiers dans ces périodes critiques que sont la puberté et la ménopause ».

Dix ans après, à la lumière de nouvelles observations, cette opinion de LAGRANGE nous paraît en grande partie vérifiée.

Pour en discuter avec plus de clarté, divisons ainsi les questions :

A. — Les troubles endocriniens peuvent-il provoquer des névrites optiques, et notamment des névrites rétro-bulbaires ?

B. — Les troubles endocriniens existent-ils dans la M. de L. ?

A. — Les troubles endocriniens retentissent très fréquemment sur le globe oculaire (irido-cyclites, cataractes, etc.). Qu'ils puissent provoquer des névrites rétrobulbaires est un fait aujourd'hui démontré par de nombreuses observations. Citons-en seulement quelques-unes à titre d'exemples :

FAVORY, dans sa thèse (1926), a rapporté plusieurs cas de syndromes pluriglandulaires avec atteinte des nerfs optiques ; en voici un que nous résumons parmi beaucoup d'autres :

Femme de 20 ans.

V. O. D. : 0,7 ; V. O. G. : doigts à 25 cm.

C. V. : A droite rétrécissement concentrique ; à gauche : rétrécissement périphérique et scotome central absolu.

Fond d'œil : papilles atrophiques, surtout à gauche.

Examen général : troubles endocriniens importants, parmi lesquels prédomine un syndrome adiposo-génital.

Examen négatif par ailleurs.

Les auteurs américains ont insisté sur les atrophies optiques avec scotome central qui viennent parfois compliquer les troubles pluriglandulaires de la puberté.

PARKER (cit. d'après FAVORY) raconte le cas d'une jeune fille de 16 ans qui présentait d'une part de graves désordres endocriniens et d'autre part un scotome central relatif bilatéral avec rétrécissement irrégulier pour les couleurs et léger rétrécissement supéro-

externe pour le blanc. Les papilles étaient congestionnées.

« Si l'on en croit les observations de PARKER, ajoute FAVORY, tous ces troubles visuels de la puberté se manifesteraient par une atteinte du faisceau central et seraient sous la dépendance de troubles toxiques ».

Les auteurs allemands partagent l'opinion des Américains sur la fréquence des névrites rétro-bulbaires d'origine endocrinienne. Voici résumée une observation très démonstrative que nous empruntons à STEIN (peut-être même s'agit-il dans ce cas non pas d'une névrite rétrobulbaire banale, mais d'une véritable M. de L., un oncle maternel ayant été également atteint).

OBSERVATION. — Jeune fille de 16 ans.

Le trouble visuel est survenu voici 15 jours, sous forme d'un nuage voilant les objets, puis l'acuité a rapidement diminué. Céphalées dans les premiers jours.

— *Antécédents personnels* : néant. Mais la croissance a été exceptionnellement rapide ; l'enfant était toujours beaucoup plus grande que ses camarades. N'est pas encore réglée.

— *Antécédents héréditaires* : père et mère bien portants. Un frère de la mère a perdu la vue à 18 ans, sans cause apparente.

Aucun cas de tuberculose ou de syphilis n'est connu dans la famille.

— *Examen oculaire* : V. O. D. : 1/25. V. O. G. : 1/35.

Champ visuel : de chaque côté, scotome central absolu entouré d'un scotome relatif, limites périphériques normales pour le blanc et les couleurs.

Achromatopsie pour le vert.

— *Fond d'œil* : Papilles un peu congestionnées, limites indécises, veines hyperhémées. Rétine normale.

— *Examen général* : Taille 1 m. 87, envergure 1 m. 94. Les caractères sexuels secondaires font défaut. Mont de Vénus et creux axillaires dépourvus de poils. Aménorrhée. Petit goitre. Pouls : 128. Aucun autre signe de Basedow.

Intelligence normale mais « nervosisme » exagéré.

B. W. négatif. Urines normales.

— *Evolution* : L'atrophie optique s'installe malgré tous les traitements mis en œuvre (en particulier ouverture des sinus sphénoïdaux et ethmoïdaux).

La vision se stabilise aux environs de 1/50 avec un large scotome central. Le C. V. périphérique restant normal.

Il s'agit là d'un syndrome pluri-glandulaire où l'on reconnaît des symptômes hypophysaires, thyroïdiens et ovariens. La conclusion de Stein est la suivante :

« Il faut chercher l'explication de cette névrite rétrobulbaire dans une auto-intoxication d'origine endocrinienne... Un grand nombre de névrites rétrobulbaires d'étiologie indéterminée doivent être rapportées à des désordres des sécrétions internes qui ne se manifestent pas, en général, par des troubles cliniques aussi évidents que dans notre cas ».

Cette conclusion de STEIN répond à notre première question : *il est infiniment probable que les troubles endocriniens peuvent provoquer des névrites rétrobulbaires*, probablement par insuffisance des fonctions antitoxiques qui sont parmi les plus importantes de l'appareil glandulaire.

Examinons maintenant la seconde-question :

B. — Existe-t-il des troubles endocriniens chez les malades atteints de M. de L. ?

Nous avons assez insisté sur ce point dans le chapitre précédent pour n'avoir pas à y revenir longuement ici. Rappelons seulement quelques observations déjà mentionnées :

Celle de H. LAGRANGE, qui s'appuie sur les résultats favorables de l'opothérapie.

Celles de J. PINES et F. TRON dont le malade présentait des signes très prononcés de déficit glandulaire (infantilisme).

Celle de l'un de nos malades (obs. VII) qui présente à la fois, comme celui de LAGRANGE, des troubles endocriniens et des troubles de la coagulation sanguine.

Bien que de telles observations soient encore peu nombreuses (et la M. de L. n'est-elle pas elle-même fort rare ?) il nous paraît certain que des troubles cliniques de l'appareil endocrinien coexistent assez fréquemment avec l'atrophie optique héréditaire. C'est pourquoi nous les avons rangés parmi les symptômes associés qu'il importe de rechercher quand on examine ces malades.

Aux deux questions envisagées nous croyons donc pouvoir répondre par l'affirmative :

A. — Les troubles endocriniens peuvent engendrer des névrites rétrobulbaires.

B. — La M. de L. (névrite rétrobulbaire héréditaire) s'accompagne souvent de troubles endocriniens.

Dès lors, entre ceux-ci et celle-là il est logique d'admettre un lien de causalité.

Cette théorie, assurément, est loin d'être démontrée. Il faut attendre les observations nouvelles qui viendront peut-être la confirmer. Mais, d'ores et déjà, elle semble s'accorder bien mieux que toute autre avec ce que nous savons de la M. de L. :

1) Elle explique, puisqu'il s'agit d'une intoxication, la bilatéralité constante et l'atteinte prédominante du faisceau maculaire ;

2) Elle explique l'âge d'apparition dans les premières années de la vie génitale, la fréquence qui décroît ensuite progressivement et augmente encore à la ménopause ;

3) Elle explique les troubles nerveux très souvent associés ; troubles du caractère, troubles mentaux, épilepsie. On connaît en effet les rapports fonctionnels de l'appareil endocrino-sympathique avec le système nerveux en général ; les troubles du caractère sont pour ainsi dire constants dans les syndromes glandulaires (Basedow, myxœdème, etc...) Les psychoses véritables s'observent aussi ; quant à l'épilepsie, bien des auteurs lui accordent une origine endocrinienne. « Les intoxications, écrit CLAUDE, jouent un rôle important dans l'étiologie de l'épilepsie. Il en est de même de certains poisons endogènes, de certains produits du métabolisme perturbé, et probablement des sécrétions endocrines ; c'est ce qui explique la très grande fréquence du début de l'épilepsie à la puberté » ;

4) Cette pathogénie explique aussi dans une certaine

mesure les troubles de la coagulation sanguine. P. E. WEILL n'a-t-il pas attiré l'attention sur l'importance de l'appareil glandulaire dans les syndromes hémorragiques ? Ce n'est pas seulement la glande hépatique qu'il incrimine à leur origine, mais bien souvent l'appareil endocrinien tout entier, et notamment la thyroïde, l'ovaire, l'hypophyse ;

5) Elle explique enfin le caractère héréditaire de la maladie. Tous les endocrinologistes s'accordent à reconnaître la transmission héréditaire de certains syndromes pluriglandulaires, et VALLERY-RADOT, en 1921, en a cité des exemples très convaincants. « Ces dystrophies congénitales, frappant une ou plusieurs glandes, s'établissent d'une façon insidieuse et progressive. Elles peuvent traduire une véritable fragilité constitutionnelle de la glande, généralement héréditaire ou tout au moins ébauchée par une prédisposition familiale, bien qu'elle puisse, même dans ce cas, se manifester seulement au cours du développement de l'individu, se réveiller à la puberté ou à l'occasion de quelque processus toxique ou infectieux intercurrent » (TINEL).

Rappelons que certains syndromes glandulaires se transmettent volontiers par hérédité matriarcale (Insuffisance thyroïdienne, myxœdème, etc...).

En résumé l'hypothèse d'une intoxication endocrinienne à l'origine de la M. de L. nous semble à l'heure actuelle la plus satisfaisante et la plus vraisemblable. Une seule objection peut lui être opposée : c'est que les troubles des sécrétions internes, à l'examen clinique de ces malades, n'existent que de façon inconstante. Cette

objection s'évanouira peut-être lorsqu'on fera toujours des examens approfondis et lorsque les progrès de la jeune endocrinologie nous apporteront des tests biologiques capables d'explorer les fonctions glandulaires avec plus de précision et de certitude que n'en donne aujourd'hui l'examen clinique.

CHAPITRE IV

HÉRÉDITÉ

LEBER avait déjà établi le caractère héréditaire et familial de la maladie. Il remarqua aussi que les femmes sont généralement épargnées. Mais le mode d'hérédité ne fut vraiment précisé que plus tard grâce à des arbres généalogiques plus nombreux et mieux étudiés qui permirent de ranger la M. de L. parmi les affections à hérédité matricale récessive comme l'hémophilie, comme le daltonisme.

Deux faits essentiels caractérisent cette sorte d'hérédité :

1) Les hommes, en règle générale, sont seuls atteints par la maladie ; ils ne la transmettent pas à leurs fils (Loi de LOSSEN) ;

2) Les femmes, bien qu'elles ne présentent d'ordinaire aucune lésion apparente, transmettent le mal à leurs descendants.

Autrement dit : les garçons sont malades, et les filles, qui ne le sont pourtant pas, entretiennent l'hérédité,

Un troisième fait important découle des deux précédents :

3) L'affection peut se transmettre de filles en filles en restant toujours latente, sauter ainsi plusieurs générations pour se réveiller finalement chez un enfant mâle. Dans ce cas, qui est fréquent, la notion d'hérédité peut faire défaut : la maladie semble primitive et le diagnostic en est beaucoup moins aisé. C'est en cela que l'hérédité récessive se distingue de l'hérédité dominante qui se transmet toujours en ligne directe, des parents aux enfants et ne peut sauter de génération.

Les hommes, avons-nous dit, sont atteints de façon manifeste dans une certaine proportion (50 % en général). Les femmes sont atteintes de façon latente (c'est-à-dire aptes à transmettre) dans les proportions analogues ; il est exceptionnel qu'elles soient effectivement malades, comme peuvent l'être leurs frères.

D'où vient cette corrélation entre le sexe et l'aptitude morbide ? A ce problème resté longtemps sans réponse une solution est enfin donnée aujourd'hui grâce aux progrès de nos connaissances dans l'étude de la cellule sexuelle ou plus exactement de son noyau, avant et pendant la fécondation.

I. CHROMOSOMES ET DÉTERMINISME SEXUEL. — Parmi les chromosomes des cellules sexuelles initiales (gonies) il en est qui se distinguent des autres par leur aspect et leurs caractères de colorabilité ; on les a nommés hétérochromosomes, ou chromosomes X, ou chromosomes

sexuels : ce sont eux, en effet, qui conditionnent le sexe du futur embryon.

Le fait essentiel est le suivant : les oogonies renferment deux chromosomes sexuels ; les spermatogonies n'en renferment qu'un (1) (voir schémas, planche I).

Or les cellules sexuelles mûres, ou gamètes (ovules et spermatozoïdes) renferment deux fois moins de chromosomes que les gonies dont elles dérivent, par suite des divisions réductrices nécessaires à leur maturation. Donc :

Les ovules, dérivant des oogonies, renferment un seul chromosome X.

Quant aux spermatozoïdes, dérivant des spermatogonies, la moitié d'entre eux possède un chromosome X, l'autre moitié en est dépourvue.

Ceux qui possèdent un chromosome X donnent naissance à des femelles (l'œuf renfermera en effet 2 chromosomes sexuels comme les gamètes femelles).

Ceux qui ne possèdent pas de chromosome X donneront naissance à des mâles (l'œuf en effet renfermera un seul chromosome sexuel comme les gamètes mâles, voir planche I).

Cette théorie n'est pas une vue de l'esprit. Elle résulte de nombreuses recherches sur l'animal et peut être considérée aujourd'hui comme définitivement démontrée.

(1) Dans certaines espèces les spermatogonies renferment 2 chromosomes sexuels. Mais au lieu d'être identiques entre eux comme ceux de l'oogonie, ils diffèrent l'un de l'autre par leur forme et par leur taille. L'un des deux étant atrophié. Il y aura donc 2 sortes de spermatozoïdes, et la théorie reste exactement applicable.

II. CHROMOSOMES ET HÉRÉDITÉ LIÉE AU SEXE. — On sait actuellement que l'hérédité est conditionnée par des facteurs déterminants dont la nature intime nous est inconnue mais qui siègent, c'est un fait bien établi, dans les chromosomes de la cellule sexuelle (ovule et spermatozoïdes). Les chromosomes sont les supports de l'hérédité. Chacun d'eux renferme en puissance certaines qualités héréditaires qui seront, à l'heure de la fécondation, soit accentuées, soit neutralisées par le chromosome homologue de l'autre gamète.

Les chromosomes X, nous l'avons vu, conditionnent le sexe. En outre, comme tous les autres chromosomes, ils déterminent eux aussi certains caractères héréditaires soit normaux, soit pathologiques, dont l'apparition est ainsi sous la dépendance du sexe : tel est le cas de la M. de L.

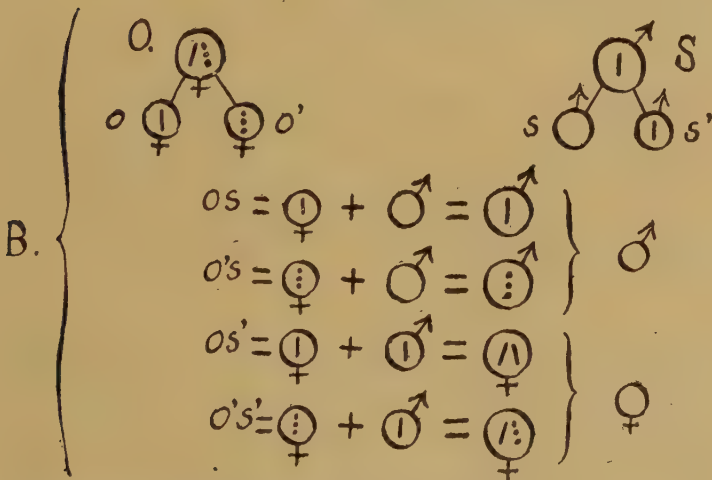
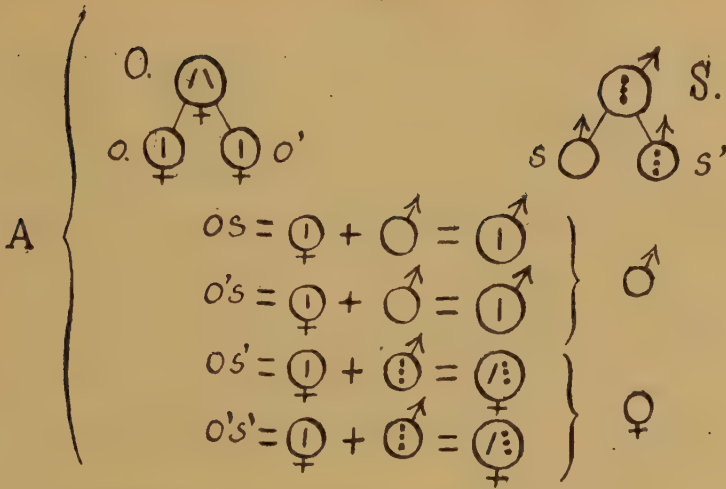
Un ou deux exemples permettront de préciser davantage et montreront comment on peut prévoir facilement le résultat des divers croisements possibles dans une famille où sévit l'atrophie optique héréditaire.

EXEMPLE A. — *Supposons qu'un homme malade épouse une femme saine* (voir schémas planche I. A.).

Nous représentons en traits pointillés les chromosomes sexuels renfermant l'aptitude morbide, et en traits pleins ceux qui sont normaux.

Les schémas d'ovogénèse et de spermatogénèse nous montrent que tous les ovules (o et o') sont normaux, tandis que 50 % des spermatozoïdes (s') renferment la

PLANCHE I



— Schémas d'hérédité récessive matriarcale.

A : femme normale épousant un homme malade.

B : femme conductrice épousant un homme sain.

O = oogonie. S = spermatogonie

o , o' = ovules. s et s' = spermatozoïdes

Les chromosomes sexuels normaux sont représentés en traits pleins. Les chromosomes sexuels renfermant l'aptitude morbide sont représentés en pointillé.

tare. Entre les ovules o et o' et les spermatozoïdes s et s', 4 sortes de fécondation peuvent se réaliser : os, o's, os', o's'. Les deux premières donnent naissance à des garçons normaux. Les 2 autres donnent naissance à des filles conductrices, c'est-à-dire capables de transmettre la maladie sans en être atteintes elles-mêmes. Elles ne sont pas atteintes, ou du moins elles ne le sont qu'à l'état latent, parce que, sur les 2 chromosomes de l'œuf un seul renferme l'aptitude morbide et ce chromosome morbide est *récessif* par rapport au chromosome normal qui est *dominant*.

C'est cette récessivité du caractère pathologique qui est le fait essentiel dans l'hérédité de la M. de L. Il faut, pour qu'une femme soit atteinte d'atrophie optique, que les chromosomes sexuels renferment tous deux l'aptitude morbide. L'œuf est alors « homozygote », c'est-à-dire que les deux chromosomes sont de même aptitude, tandis qu'il est « hétéro-zygote » lorsqu'ils sont d'aptitude différente (conductrices).

EXEMPLE B. — Une femme conductrice épouse un homme sain (voir planche I, B).

Le schéma de l'ovogénèse nous montre que la moitié des ovules (o') renferment la tare héréditaire.

La moitié des garçons seront atteints d'atrophie optique.

La moitié des filles seront conductrices comme leur mère.

On voit par ces deux exemples combien il est facile,

dans un cas déterminé, le prévoir à l'aide d'un simple schéma la menace qui pèse sur les descendants.

Sans étudier de la même façon les autres croisements possibles, bornons-nous à résumer tous les résultats dans le tableau ci-dessous.

	Parents		Enfants	
	Père	Mère	Garçons	Filles
I.	Sain	Conductrice	50 0/0 sains 50 0 0 malades	50 0/0 saines 50 0 0 conduct.
II.	Sain	Malade	Malades	Conductrices
III.	Malade	Saine	Sains	Conductrices
IV.	Malade	Conductrice	50 0 0 sains 50 0 0 malades	50 0/0 conduct. 50 0/0 malades
V.	Malade	Malade	Malades	Malades

Parmi les cinq éventualités indiquées dans ce tableau, la plus fréquente, et de beaucoup, est la première. Les deux suivantes (II et III) sont rares. Les deux dernières (IV et V) tout à fait exceptionnelles. Ces deux derniers cas, où les parents sont tous deux atteints soit de façon manifeste, soit de façon latente, ne sont guère réalisables que par des mariages consanguins ; ce sont eux qui donnent le plus fort pourcentage morbide chez les enfants et l'on voit ainsi quel est le rôle néfaste de la consanguinité qui, si elle ne crée pas le mal, le fait apparaître chez les descendants avec une fréquence plus grande et le révèle, pour ainsi dire, chez les filles qui, en tout autre cas, ne sont atteintes qu'à l'état latent.

La théorie des chromosomes, dont nous venons de rappeler l'essentiel, n'est pas une simple hypothèse, comme les théories anciennes de l'hérédité (Théorie des gemmules de DARWIN, des micelles de NÆGELI, etc...). Elle repose sur des données expérimentales et notamment sur les remarquables travaux de MORGAN et de ses élèves qui ont réussi, par leurs expériences sur la Drosophile, à prouver le rôle du chromosome X et dans la détermination du sexe, et dans l'hérédité des caractères liés au sexe.

Ainsi se trouve un peu éclaircie la cause des grandes lois que MENDEL, voici plus de 50 ans, avait déjà discernées (loi de disjonction des caractères ; loi des nombres proportionnels).

Chez l'homme, cependant, la théorie des chromosomes n'a reçu jusqu'à présent, aucune preuve cytologique. Mais puisque les lois de MENDEL s'appliquent à lui comme à tous les êtres vivants, n'est-on pas en droit de conclure, par analogie, à un processus semblable ?

En ce qui concerne la M. de L. une question se pose, que les ophtalmologistes de langue allemande ont beaucoup étudiée, sans pouvoir définitivement la résoudre ;

La M. de L. obéit-elle toujours aux lois de l'hérédité récessive liée au sexe ?

Le daltonisme, d'après SCHIÖRTZ, ne s'écarte jamais de ces lois.

En est-il de même de la M. de L. ?

Il faut avouer que l'étude des statistiques et des ar-

bres généalogiques ne révèle pas constamment un accord parfait entre la réalité et la théorie.

Voici les principales anomalies observées :

1° Les femmes sont atteintes plus souvent qu'elles ne devraient l'être théoriquement, HORMUTH indique 13 % ; NETTLES HIP : 20 %. Ce pourcentage dépasse évidemment celui de la consanguinité des parents, condition théoriquement nécessaire à l'atteinte des filles, comme nous l'avons vu plus haut ;

2° Les proportions numériques ne paraissent pas exactement vérifiées. Il y aurait trop de conductrices ;

3° L'affection se serait quelquefois transmise suivant le mode dominant. On cite des cas d'hérédité directe, de père en fils.

Que faut-il penser de ces apparentes contradictions ?

Nous croyons qu'elles résultent peut-être de certaines causes d'erreurs auxquelles on s'expose en étudiant l'hérédité de la M. de L. :

1° Le nombre des observations est encore trop faible pour qu'on puisse s'attendre à voir exactement vérifiées les proportions numériques ;

2° Les arbres généalogiques ne sont pas toujours établis avec le soin désirable. C'est d'ailleurs une tâche bien difficile : Les malades ne fournissent sur leur hérédité que des renseignements assez vagues, et le médecin accorde volontiers la maladie familiale à tous les ancêtres qui ont « perdu la vue » pour une cause indéterminée ;

3° Des erreurs de diagnostic ont été commises et elles

ont faussé les statistiques sur lesquelles est basée l'étude de l'hérédité.

Car le diagnostic de M. de L., bien plus que celui du daltonisme ou de l'hémophilie, prête souvent à discussion. Il existe d'autres atrophies optiques du jeune âge, d'origine le plus souvent méningée, dans lesquelles l'hérédité peut jouer son rôle : la méningite hérédosyphilitique ne revêt-elle pas quelquefois un caractère familial ? Ne réalise-t-elle pas souvent des atrophies optiques partielles, voire même de véritables névrites rétro-bulbaires ? (BABONNEIX et HERVAUX).

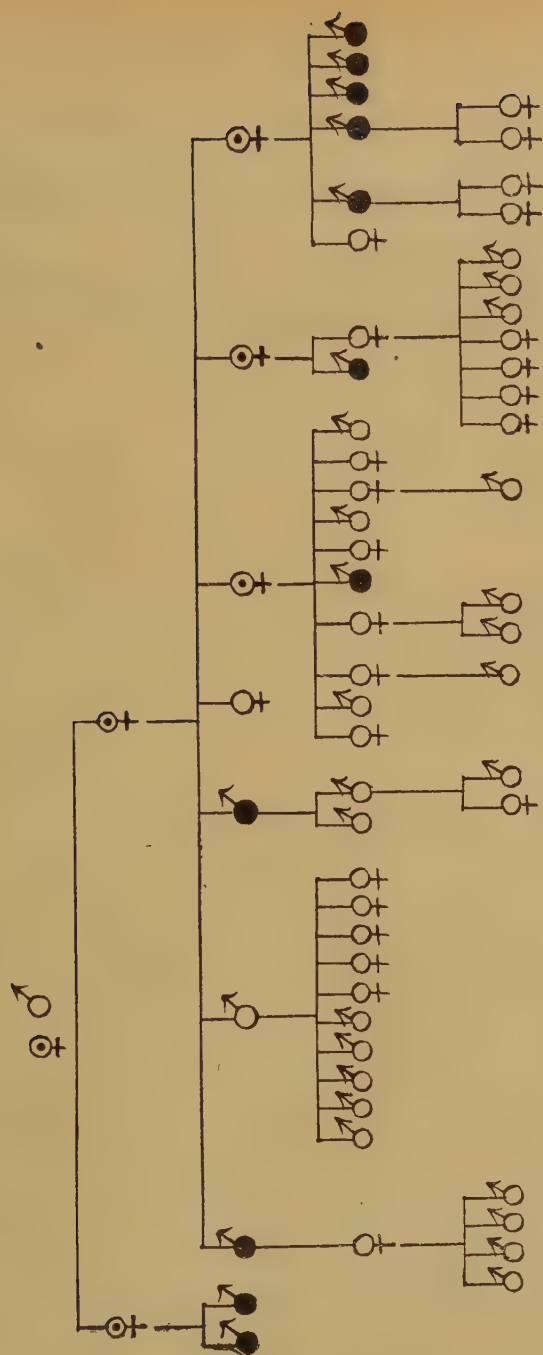
En lisant attentivement les observations de M. de L. à hérédité paradoxale on s'aperçoit quelquefois que le diagnostic n'est pas très solidement établi.

Considérons par exemple la famille observée par Du SEUTRE (*Archiv. d'opht.*, 1920):

4 hommes et 3 femmes seraient atteints ; mais 2 malades seulement ont été examinés. Ces 2 hommes atteints d'atrophie optique, ont de violents maux de tête qui cèdent au traitement antisiphilitique. L'un d'eux n'a pas de réflexes rotuliens. Le C. V. présente un scotome central chez l'un, mais il est entièrement normal chez l'autre. Il semble, d'après ces symptômes, que le diagnostic de M. de L. est fort discutable chez ces deux hommes, et à plus forte raison chez les trois femmes sur lesquelles on n'a que des renseignements imprécis.

Et on peut en dire autant de bien d'autres observations où l'hérédité est contraire à toutes les règles.

Les statistiques sont mensongères surtout lorsque des erreurs peuvent s'y glisser. Mieux vaut se fier, pour



Arbre généalogique d'une famille du canton de Berne, atteinte de M. de L. (D'après Vogt).

Les individus atteints d'atrophie optique sont représentés en noir. Les conductrices sont marquées d'un point.
L'examen anatomique dont nous avons rapporté le résultat page 30 concerne un malade de cette famille.

apprécier l'hérédité de la M. de L., à quelques arbres généalogiques dignes de foi, établis et suivis pendant plusieurs générations, comme celui que nous reproduisons, d'après Vogt (page 55).

De tels graphiques inclinent à croire que la M. de L. se transmet rigoureusement par hérédité récessive matrilinéaire.

CHAPITRE V

TRAITEMENT

Sans énumérer toutes les thérapeutiques qui ont été expérimentées avec plus ou moins d'insuccès nous voudrions examiner ici la conduite à tenir, pratiquement, en présence d'un malade atteint d'atrophie optique héréditaire.

Faut-il l'abandonner à son sort? Ce serait oublier que quelquefois, très rarement, des améliorations ont été obtenues, et même une guérison complète (HANCOCK).

Nous avons le devoir d'essayer, *le plus tôt possible*, certains traitements qui ne peuvent pas nuire et qui donnent au moins l'espoir aux malades, et nous devons poursuivre patiemment nos efforts tant que l'affection évolue, tant que l'atrophie n'a pas atteint son degré définitif.

D'après les quelques résultats encourageants qui ont été publiés, voici la façon d'agir que l'on pourrait adopter, quand on voit le malade dès le début :

- 1) Faire toujours l'épreuve d'un traitement anti-syphi-

litique précoce et prolongé. En dehors même de toute étiologie spécifique ce traitement semble parfois agir favorablement. Le bismuth a ainsi amélioré plusieurs malades (BAUDOT, etc.). On l'associera au cyanure de mercure et aux frictions mercurielles sur les tempes, très longtemps prolongées. Mais il faut éviter l'arsenic, et surtout les composés pentavalents dont on connaît la grande toxicité pour le nerf optique.

2) En même temps que le traitement précédent essayer sans perdre de temps l'opothérapie. Tout ce que nous avons dit à propos des troubles endocriniens nous dispense de revenir ici sur l'intérêt qu'il y a à tenter ce traitement.

La formule et les doses opothérapiques seront arrêtées après examen des fonctions glandulaires.

Rappelons que le malade de H. LAGRANGE fut très amélioré par la thyroïde à la dose de cinq centigrammes par jour pendant un mois, puis 10 cgr. par jour pendant 15 jours.

3) Les ventouses de Heurteloup dans la période de début donnent souvent une amélioration transitoire (LEBER). On y aura recours quand la papille est congestionnée.

La strychnine donne de même des résultats passagers. Pour obvier à l'accoutumance, qui annihile son action, il faut la donner à doses progressives, avec intervalles de repos.

4) On conseillera d'autre part un traitement hygiénique et diététique : repos visuel et général, suppression de tout toxique, port de verres teintés à la vive lumière (un certain degré de nyctalopie est en effet habituel).

A ce schéma thérapeutique que des indications particulières pourront, dans chaque cas, modifier, ajoutons quelques conseils négatifs : s'abstenir de certaines médications (antispasmodiques, etc.) qui n'ont jamais donné de résultat, ainsi que des interventions chirurgicales (sinus sphénoïdal, sympathique, cervical, etc.) dont les expériences déjà faites ont prouvé l'inutilité.

Si nous ne disposons d'aucun moyen vraiment efficace pour enrayer la maladie chez l'individu qui en est atteint il nous est du moins possible de lutter contre la dissémination du mal en déconseillant le mariage aux individus susceptibles de le transmettre.

De tout ce que nous avons vu à propos de l'hérédité il résulte que :

A) *Les femmes, dans une famille tarée, doivent être détournées du mariage, même si elles ne sont pas atteintes elles-mêmes.* Un certain nombre d'entre elles sont en effet porteuses latentes, et rien ne permet de les distinguer de celles qui ne le sont pas. Ces porteuses latentes ont 50 chances sur 100 d'avoir des garçons atteints d'atrophie optique (1).

B. — *Les hommes peuvent tous se marier.* En effet ceux qui ne sont pas atteints par l'atrophie optique sont complètement normaux ; la maladie est chez eux définitive-

(1) Toutefois lorsqu'une femme appartient *par son père* à une famille tarée, et si celui-ci est lui-même normal, elle n'est certainement pas conductrice, et le mariage ne lui sera pas interdit.

ment éteinte. Et ceux qui sont atteints n'auront cependant que des enfants d'apparence normale ; les filles toutefois risquent d'être conductrices. C'est à elles qu'il faudra interdire la procréation.

C) Il faut surtout empêcher à tout prix un homme malade de faire un *mariage consanguin*. La femme en effet peut être porteuse latente et la morbidité chez les enfants s'en trouverait très augmentée. Les filles seraient frappées dans la même proportion que les garçons, ce qui ne s'observe jamais dans les autres cas.

Si l'on pouvait mettre exactement en pratique les règles que nous venons d'indiquer dans une famille où sévit la M. de L., celle-ci disparaîtrait définitivement au bout de la deuxième génération (sauf les cas extrêmement rares d'hérédité dominante).

Malheureusement la réalité est tout autre. Ces jeunes filles que nous voudrions condamner au célibat se portent en général fort bien ; on ne demande à personne l'autorisation de les marier et l'avis du médecin, si par hasard il le donnait, serait bien rarement suivi.

Rien n'empêchera la M. de L. de continuer à régner sur certaines familles, de générations en générations. Souhaitons seulement qu'elle ne se dissémine pas davantage.

OBSERVATIONS

(Favory et Petrignani)

Observations I, II, III et IV

(FAMILLE L.)

Dans cette famille 3 frères sont atteints d'atrophie optique : Guillaume (29 ans), Romain (27 ans) et Joseph (24 ans). Le quatrième frère, Denis, âgé seulement de 11 ans, a une vision normale jusqu'à présent, mais son C. V. est rétréci, et il présente des crises convulsives.

Nous rapportons ci-dessous les observations de ces 4 malades.

Obs. I. — L. Guillaume, 29 ans.

— *Histoire de la maladie.* — Avait dans son enfance une vision excellente. A l'âge de 11 ans sa vue a diminué brusquement, sans cause apparente, sans modification extérieure de l'œil.

Pendant 2 mois environ le trouble visuel s'aggrava progressivement au point que l'enfant dut abandonner l'école, ne pouvant plus lire. Puis son état est resté stationnaire ; les injections mercurielles qu'il a subies par centaines, n'ont apporté aucune amélioration.

— *Antécédents personnels.* — A toujours eu une santé générale parfaite. Aucune maladie infectieuse, même pas la rougeole. Pas de sinusite. Pas d'intoxication nicotino-alcoolique. Pas de syphilis connue.

Antécédents héréditaires. — Les parents sont cousins issus de germains. Le père a été examiné : d'apparence robuste il ne se souvient pas d'avoir jamais été malade. Vision O. D. et O. G. = 1. C. V. normal. Examen oculaire et général entièrement négatif. B. W. négatif.

— La mère a une bonne vue. Se porte bien, n'a pas fait de fausse couche. B. W. négatif. Rien à noter parmi les collatéraux.

— Les grands-parents avaient « de bons yeux ».

— On ne peut remonter plus loin dans la généalogie.

Examen oculaire. — Nystagmus horizontal spontané très accentué.

— Réfraction : légère hypermétropie.

— Acuité visuelle : V. O. D. : 1/50 (faible) ; V. O. G. : 1/50 (faible).

La vision est meilleure à la tombée du jour qu'en pleine lumière.

— Champs visuels (voir figure page 72) : large scotome central absolu, limites périphériques normales.

— Achromatopsie totale.

— Pupilles : égales en mydriase moyenne, réagissent normalement à la lumière et à la distance.

— Fond d'œil : Atrophie optique très prononcée.

L'atrophie prédomine dans le segment temporal qui est blanc nacré. Bords un peu irréguliers par endroits. Artères très atrésiées, à peine visibles. Veines normales

La périphérie de la rétine, examinée sous atropine, présente dans la région équatoriale des lésions discrètes de chorioretinite : quelques amas de pigment noir charbon (rappelant un peu les ostéoblastes de la rétinite pigmentaire), quelques

petits foyers blanchâtres peu étendus. Des lésions analogues mais très minimes, existent au pôle postérieur.

Examen général. — C'est un homme bien constitué, dont l'examen général et l'examen neurologique n'ont fourni que des renseignements négatifs.

— Dimensions du crâne : normales.

— Radio du crâne : aucune anomalie de la selle turcique ou des sinus de la face.

— Urine : ni sucre, ni albumine.

— B. W. et Hecht : négatifs.

— L'examen de la coagulation sanguine n'a pu être effectué.

Obs. II. — L. Romain, 27 ans.

Comme son frère Guillaume il a perdu la vue pendant sa onzième année, en l'espace de quelques semaines. Les deux yeux furent atteints simultanément. Il peut facilement se conduire, mais tout travail appliqué lui est impossible.

Antécédents personnels. — Aucune maladie grave. Rougeole dans la première enfance. Oreillons à 20 ans.

Antécédents héréditaires. Voir obs. I.

Examen oculaire. — Nystagmus horizontal beaucoup moins accentué que chez son frère aîné.

— Acuité visuelle : V.O.D. et V.O.G. 1/50 non améliorable, par correction optique.

La vision s'améliore un peu (1, 40) si l'éclairage est très atténué.

— Champs visuels (voir fig. p. 72), Vaste scotome central absolu bilatéral sans aucun rétrécissement périphérique.

— Achromatopsie totale.

— Pupilles : égales, régulières, réagissant bien.

— Fond d'œil : papilles décolorées ; surtout dans leur segment temporal. Les bords ne sont pas parfaitement réguliers. Artères filiformes. Veines normales.

L'exploration de la rétine révèle ici aussi des petits foyers

très discrets de chorioretinite disséminée équatoriale et polaire postérieure.

Examen général. — Négatif.

En particulier aucun signe neurologique ni trouble endocrinien cliniquement appréciable.

— L'examen du crâne (mensurations et radio centrées sur la selle turcique) ne décèle aucune anomalie morphologique.

— Urines : ni glucose, ni albumine.

— B. W. et Hecht négatifs.

— **Obs. III.** — L. Joseph, 24 ans.

Son observation est calquée sur celle de ses deux aînés : Sa vision, excellente jusqu'à 11 ans, se voila brusquement. Toutes les thérapeutiques restèrent sans effet : l'amblyopie progressa pendant 3 mois et resta ensuite stationnaire : Possibilité de se conduire, impossibilité de travailler.

Antécédents personnels : Néant, jamais malade.

Antécédents héréditaires : Voir obs. I.

Examen oculaire : Pas de nystagmus.

— Réfraction : O. D. + 2 ; O. G. + 2.

— Acuité visuelle : V. O. D. : 1/40 ; V. O. G. : 1 /40.

— Champ visuel (voir fig. 72). Large scotome central absolu O. D. et O. G.

Achromaptosie partielle : seul le bleu est perçu. Les limites périphériques pour le bleu sont normales. Le scotome central pour le bleu déborde nettement le scotome central absolu.

— Pupilles : réactions normales.

— *Fond d'œil* : mêmes constatations que les deux frères aînés : papilles très pâles, contours un peu flous, bordés par endroits de petits amas pigmentaires.

Artères amincies. Tension artérielle rétinienne : diastolique : 33.

Lésions rétiniennes très légères, analogues à celles de ses frères.

Examen général. — Comme dans les 2 cas précédents toutes les recherches pratiquées au point de vue neurologique, rhinologique et endocrinien sont restées négatives.

Fosse pituitaire d'aspect radiologique normal. B. W. négatif.

Obs. IV. — L. Denis, 11 ans.

Antécédents : crises convulsives depuis quelques semaines seulement.

Examen oculaire : A l'inverse de ses trois frères il possède une vision normale jusqu'à présent.

V. O. D. : 1 ; V. O. G. : 1

Mais le C. V. de l'œil gauche est rétréci du côté externe.

— Pupilles : normales.

— *Fond d'œil* : papilles bien colorées. Vaisseaux normaux. La rétine n'offre aucune lésion.

Examen neurologique et général (Dr HAGUENEAU). — Les convulsions cloniques, accompagnées de phénomènes délirants sans morsure de la langue ni incontinence d'urine sont suivies d'une phase de torpeur et d'amnésie. Il s'agit très probablement d'équivalents épileptiques. L'enfant est par ailleurs normal, bien constitué. B. W. négatif.

Observation V

D. Germain, 32 ans.

Histoire de la maladie. — La vision, autrefois normale, a brusquement faibli, il y a 2 ans, sans cause apparente. Les deux yeux ont été atteints simultanément et le trouble visuel, après s'être aggravé progressivement pendant une quinzaine de jours, est ensuite resté stationnaire, en dépit de tous les traitements institués (strychnine, acécoline, atropine en injections, cyanure d'hydrargyre, etc.). Céphalées dans les jours qui ont précédé le trouble de la vision.

Antécédents personnels. — Rougeole dans l'enfance. Pleurésie séro-fibrineuse récemment.

Pas d'antécédents vénériens connus. Pas de sinusite ni autres infections de voisinage.

Non fumeur, boit 1/2 litre de vin par jour. Aucune intoxication ne paraît en cause.

Antécédents héréditaires. — Ni frère, ni sœur.

— La mère, morte à 36 ans, avait une vision normale.

— Mais ses deux frères, oncles de notre malade, ont perdu presque complètement la vision à 25 ans par suite d'une « maladie du nerf optique ». Comme lui ils se conduisaient sans difficulté mais ne pouvaient ni lire, ni écrire.

— Le père est vivant, en bonne santé, bonne vue.

— Pas de renseignements sur les grands-parents et sur les générations antérieures.

Examen oculaire. — Pas de nystagmus.

— Réfraction : O. D. : astigmatisme myopique conforme de 3 dioptries.

O. G. : myopie — 2.

— Acuité visuelle : V. O. D. : 1/20 ; V. O. G. : 1/30

— Champ visuel (voir fig. p. 73) scotomé central absolu bilatéral. Léger rétrécissement concentrique.

— Achromatopsie totale.

— Pupilles : égales mais non parfaitement régulières. Réagissent normalement à tous les modes.

Fond d'œil : O. D. : croissant myopique supérieur, scléro-choroïdite discrète au voisinage immédiat de la papille.

Atrophie optique, plus marquée dans le segment temporal, qui est en outre assez fortement excavé. Rétine normale. Vaisseaux peu modifiés. Tension artérielle rétinienne diastolique : 35

O. G. : constatations analogues. Atrophie très prononcée du segment temporal.

Examen neurologique et général. — Réflexes tendineux vifs,

sans clonus ni signe de Babinski. Aucun signe de sclérose en plaques.

L'examen clinique des autres appareils est négatif.

— Tension artérielle : 13-6. Pas de trouble endocrinien appréciable (Dr Mamou).

— Métabolisme basal : 42 (supérieur de 6 % à la normale) :

— Etude de la coagulation sanguine :

temps de coagulation (en tube) 13 min. ;

temps de saignement 7 min. ;

rétractilité du caillot : normale ;

signe du lacet négatif.

— Urines normales

— B. W. et Hecht : négatifs.

— Radiographie du crâne : selle turcique et sinus normaux.

Observations VI et VII

(FAMILLE B.)

Dans cette famille de 5 enfants les 2 aînés sont atteints : Pierre 19 ans et Raymonde 17 ans. Les 3 sœurs, plus jeunes, ont des yeux normaux jusqu'à présent.

Obs. VI. — B. Pierre, 19 ans.

Voici un an et demi que les premiers troubles visuels se sont produits sous forme d'un nuage voilant les objets et diminuant beaucoup la vision ; les troubles, d'abord intermittents, se sont aggravés progressivement pendant quelques semaines. Ensuite état stationnaire.

Pas de céphalée à cette époque, ni de modification de l'état général.

Antécédents personnels. — Aucune maladie dans l'enfance, gonococcie il y a quelques mois. Chancre suspect il y a 3 ans. Pas d'intoxication. Pas de sinusite.

Antécédents héréditaires et collatéraux :

— Le père, disparu à la guerre, avait une vision normale.

— La mère, femme très bien portante, a mené normalement à terme ses cinq grossesses ; n'a pas fait de fausse-couche. Vision normale. Examen oculaire négatif. Elle a eu 4 sœurs et 2 frères possédant tous une vue normale.

— Les trois jeunes sœurs ont été examinées : examen oculaire et général négatif.

— Les grands-parents paternels et maternels voyaient bien ainsi que les grands oncles et grandes-tantes ; on ne peut obtenir des renseignements sur les générations plus lointaines.

Examen oculaire. — Pas de nystagmus.

— Réfraction : O. D. : + 1

O. G. : léger astigmatisme irrégulier (taie ancienne paracentrale).

— Acuité visuelle V. O. D. : 1/10 ; V. O. G. 1/20.

— Champ visuel (voir fig. page 73) : Scotome central absolu bilatéral. Les limites périphériques du C. V. sont normales pour le blanc. Léger rétrécissement concentrique pour les couleurs.

— Pupilles égales, réagissant vivement à la lumière et à l'accommodation-convergence.

— Fond d'œil : Atrophie (peu prononcée) du segment temporal de la papille. Rétine normale. Vaisseaux peu modifiés. Tension artérielle rétinienne diastolique : 30.

Examen général — Homme normalement constitué, bien musclé. L'examen clinique ne décèle aucun trouble viscéral. Tension 12-7. Pas de signe neurologique organique.

L'interrogatoire de l'entourage indique quelques troubles psychiques : bizarreries de caractère, irritabilité excessive se traduisant fréquemment par des crises de colère tout à fait injustifiées. Pas de trouble clinique endocrinien :

Organes génitaux, corps thyroïde normalement dévelop-

pés : Pilosité normale. Métabolisme basal : supérieur de 9 % à la normale.

Examen rhinologique : négatif.

Examen hématologique (Dr AUDOUX) :

Temps de saignement : 3 m. 1/2.

Temps de coagulation (en tube) : 7 m.

La rétractilité du caillot est normale.

Urines : ni glucose ni albumine.

Radiographie du crâne : selle turcique et sinus normaux.

B. W. et Hecht : négatifs.

Obs. VII. — B. Raymonde, 17 ans.

Le trouble de la vue est survenu il y a un an, de la même manière que chez son frère, sans cause apparente. La vision des deux yeux a faibli progressivement pendant 3 mois environ, mais c'est surtout au moment des règles que le trouble visuel s'aggravait rapidement, s'accompagnant alors de pénibles céphalées. Aujourd'hui encore chaque période menstruelle obscurcit un peu plus la vision.

Antécédent personnels. — Aurait présenté, voici quelques années, une poussée de tuberculose pulmonaire rapidement guérie.

Antécédents héréditaires : voir obs. VI.

Examen oculaire : pas de nystagmus.

— Réfraction : emmétrope O. D. G.

— Acuité visuelle : V. O. D. 2/10 ; V. O. G. 2/10.

— Champ visuel (voir fig. page 73) O. D. et O. G. : scotome central relatif, et rétrécissement concentrique pour le blanc et les couleurs (plus prononcé du côté externe).

— Pupilles : normales dans leurs dimensions et leurs réactions.

— Fond d'œil : Papilles non atrophiques, mais au contraire légèrement hyperhémées, avec des bords un peu flous. Rétine indemne de toute lésion. Vaisseaux normaux. Tension artérielle rétinienne : diastolique : 25 à 30.

Examen général (Dr MAMOU)

— Poumons : aucune lésion actuelle.

— Appareil cardiovasculaire : normal. T. A : 13-6. Pouls : 100.

— Système nerveux : pas de signe neurologique organique. Au point de vue psychique cette malade est, bien plus encore que son frère, nettement anormale : L'intelligence est peu développée. Malgré son apathie habituelle, elle devient parfois très irritable, capable de n'importe quoi dans ses crises de colère : c'est ainsi que récemment elle a brisé son verre de table et tenté d'en avaler les morceaux. Ses idées de fugue et de suicide obligent à la surveiller de très près.

— Appareil endocrinien : dysménorrhée. Règles très irrégulières, tous les deux ou trois mois.

Obésité apparue en même temps que les troubles oculaires. Insuffisance ovarienne. Corps thyroïde normal. Métabolisme basal : supérieur de 20 % à la normale.

— Examen du rhinopharynx et des sinus : négatif.

— Examen hématologique : (D^r Auboux) temps de saignement : 4 min. ;

Temps de coagulation 13 min. (en tube).

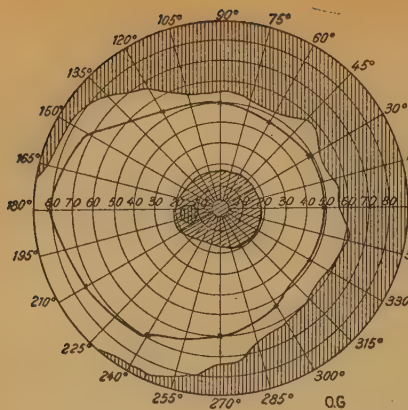
Irrétractilité de caillot (la rétraction du caillot n'était pas ébauchée au bout de 24 heures),

— Urines normales.

— Radiographie du crâne : aspect normal de la selle turcique et des sinus de la face.

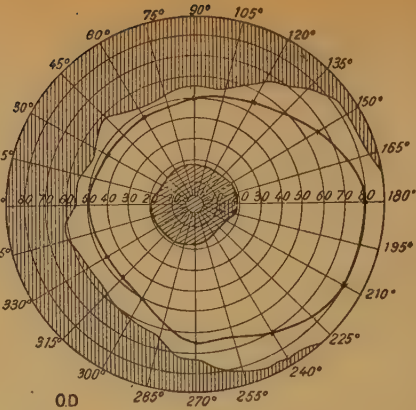
— B. W. et Hecht : négatifs.

PLANCHE III

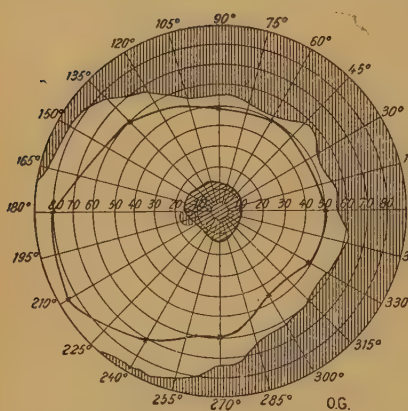


$V < 1/50$

L... Guillaume (obs. I)
Achromatopsie totale

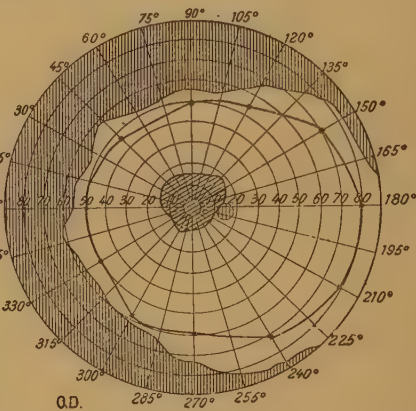


$V < 1/50$

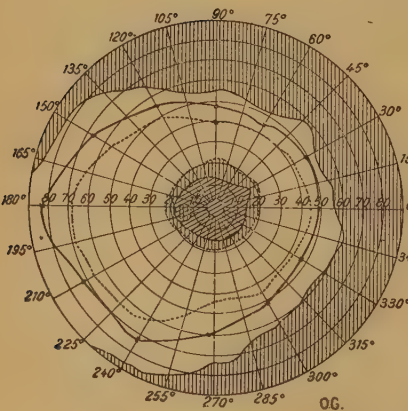


$V = 1/50$

L... Romain (obs. II)
Achromatopsie totale

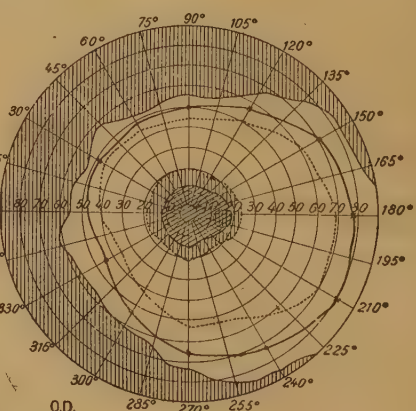


$V = 1/50$



OG

L... Joseph (obs. III)
— blanc
..... bleu

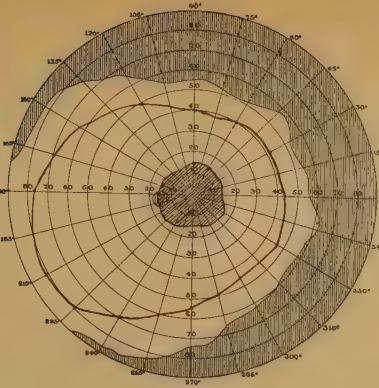


OD

$V = 1/40$

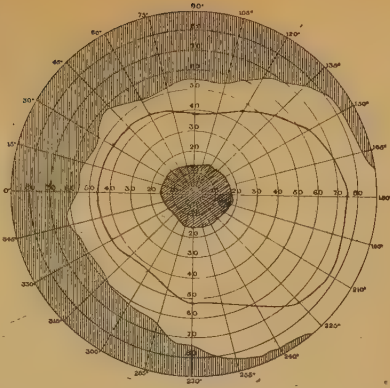
$V = 1/40$

PLANCHE IV

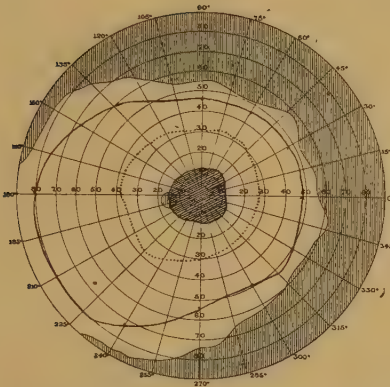


$V = 1/20$

D... Germain (obs. V)
Achromatopsie totale

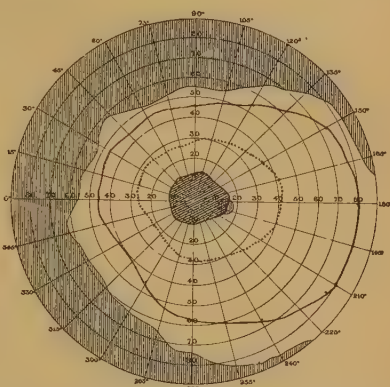


$V = 1/30$

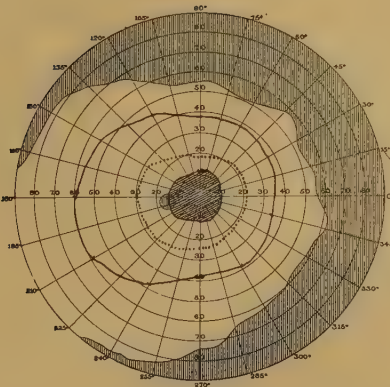


$V = 1/20$

B... Pierre (obs. VI)
— blanc
..... vert



$V = 1/10$

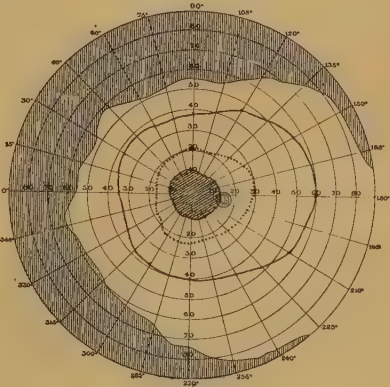


$V = 2/10$

OG

B... Raymonde (obs. VII)
— blanc
..... vert

OD



$V = 2/10$

CONCLUSIONS

I. — L'atrophie optique héréditaire n'apparaît pas toujours à la puberté, mais souvent à un âge plus avancé. Le maximum de fréquence est entre 18 et 25 ans. Les âges extrêmes, à de très rares exceptions près, sont 10 ans et 50 ans,

II. — Cette affection se transmet par hérédité matricale récessive. Les exceptions à cette règle sont rares et souvent discutables ; une seule est certaine : c'est que les femmes sont atteintes parfois de façon manifeste, plus souvent que la théorie ne le fait prévoir.

III. — La notion d'hérédité, si importante pour le diagnostic, fait quelquefois défaut. Suivant les lois de l'hérédité récessive la maladie peut en effet sauter de nombreuses générations en se transmettant par des femmes en apparence normales.

IV. — Même lorsque les antécédents héréditaires ne sont pas connus les symptômes et l'évolution de la

M. de L. sont assez caractéristiques pour en permettre le diagnostic :

Un symptôme est essentiel : c'est le *scotome central*. Il est toujours bilatéral, et plus étendu que celui de l'amblyopie nicotino-alcoolique. Il résiste à tous les traitements.

Les limites périphériques du champ visuel sont le plus souvent normales. Quand elles sont modifiées il s'agit soit d'un rétrécissement concentrique léger, soit d'un rétrécissement à topographie quelconque, non hémianopique.

Le vaste scotome central entraîne une réduction considérable de la vision. Après avoir progressé pendant quelques mois le trouble visuel ne s'aggrave plus ; la vision périphérique subsiste ; l'atrophie ne devient jamais complète.

V. — Aux signes oculaires s'ajoutent bien souvent des *troubles associés* touchant divers appareils :

— *troubles nerveux*, presque constants : céphalées, modification du caractère, troubles psychiques, épilepsie ou équivalents épileptiques, etc... ;

— *troubles endocriniens*, quelquefois très accentués ;

— *troubles de la coagulation sanguine* : retard de la coagulation, irrétractilité du caillot.

Il est à souhaiter que ces symptômes associés soient, dans l'avenir, systématiquement recherchés. Ils prouvent que la M. de L. n'est pas une affection strictement localisée au nerf optique, ils contribuent à en éclairer la pathogénie.

VI. — Celle-ci est encore mal précisée. Le seul fait certain, résultant de constatations anatomiques, est qu'il s'agit d'une dégénérescence simple, et non pas d'une atrophie post inflammatoire.

Mais la plupart des théories pathogéniques qui ont été proposées ne sont pas satisfaisantes. Seule l'hypothèse d'une auto-intoxication endocrinienne paraît s'accorder avec les données cliniques. Plusieurs observations la confirment. Elles ne sont pas assez nombreuses pour permettre une conclusion certaine.

VII. — On ne peut opposer à la M. de L. aucun traitement d'efficacité éprouvée. Cependant des guérisons partielles ont parfois été obtenues sous l'influence de thérapeutiques diverses ; celles-ci doivent être mises en œuvre le plus tôt possible, avant que l'atrophie soit constituée.

VIII. — A défaut de traitement curatif, une mesure préventive permettrait, si elle était réalisable, de mettre un terme à l'hérédité morbide dans les familles où elle sévit. Elle consisterait à interdire la procréation, pendant deux générations consécutives, aux femmes qui sont susceptibles de transmettre le mal, c'est-à dire :

1° A celles qui appartiennent par leur mère à une famille tarée ;

2° A celles qui lui appartiennent par leur père, dans le cas seulement où celui-ci est atteint.

Les hommes, même malades, peuvent se marier,

pourvu qu'ils ne fassent pas un mariage consanguin.
Celui ci entraînerait une grande menace pour tous les
enfants, de l'un et de l'autre sexe.

Vu, le Doyen
BALTHAZARD.

Vu, le Président de la thèse,
TERRIEN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

(Pour les travaux antérieurs à 1905 consulter en outre l'Encyclopédie française d'ophtalmologie, tome VII, page 528).

BAUDOT. — Sur un cas d'atrophie optique héréditaire (*Rev. méd. de l'Est*, 1924, LII, p. 296).

BARTH. — Ein weiterer Beitrag zur Vererbung der familiären Sehnervenatrophie (*Klin. Monatsbl. für Augenh.*, 1921, LXVI, p. 581).

BERGER. — Les maladies des yeux dans leurs rapports avec la pathologie générale, p. 162.

DESPRETZ. — A propos d'un cas de M. de L. (*Cl. opht.* 1924, XXVIII p. 189).

DREXEL. — Inwieweit stimmen die wirklichen Erfahrungen über die Vererbung der hereditären Sehnervenatrophie überein mit der Theorie der Vererbung der geschlechtsgebundenen Krankheiten (*Arch. für Augenh.* 1922, XCII, p. 49-116).

DU SEUTRE. — Une famille atteinte de la M. de L. (*Arch. d'opht.* 1920, p. 545).

FAVIER. — (*Thèse Paris*, 1927).

FAVORY. — Le syndrome chiasmatique (*Thèse Paris*, 1926).

FAVORY et PETRIGNANI L. — Atrophie optique familiale (*Revue d'oto-neuro-opht.*, juillet 1932).

FISCHER H. — *The ophtalmoscope*, XIV, 1916, p. 398

GRISCOM. — Hereditary optic atrophy (*Am. J. Opht. Chicago*, 1921, IV, p. 347).

HORMUTH. — Beiträge zur Lehre von den hered. Sehner-
venleiden (*Beitr.z. Augenh.* 1900).

LAGRANGE H. — De l'atrophie optique héréditaire (*Arch.
d'opht.* 1922, p. 530).

LEBER. — Über hereditäre und congenital angelegte sehner-
venleiden (*Graef's Arch.* 1871, p. 249).

LEBER. — Die Neuritis optica in Folge von Heredität (*Gra-
efe-Saemisch*, 1877).

MEYER RIEMSLÖH. — Über hereditäre Sehnervenatrophie
(*Klin Monatsbl. f. Augenh.* 1925, p. 340).

MORLET. — Hereditary optic atrophy as a possible menace
to the community (*Med. g. Australia*, 1921, p. 499).

PETER. — Three cases of Leber's disease, with the family
tree covering four generations (*Tr. Coll. Phys., Phila.*, 1922,
XLIV, p. 257).

PINES J. ET TRON F. — Hereditäre Neuritis optica (*Zeitschr.
f. d. ges. Neurol. und Psychiatr.* 1925, p. 762).

PROUFF (*Thèse Paris*, 1873).

REHSTEINER. — Der erste anatomische Befund bei gesch-
lechtsgebundenhereditärer Sehnervenatrophie (*Schweiz. Med.
Wochenschr.* 8 février 1930).

STEIN. — Neuritis retrobulbaris und endokrine Einflüsse
(*Arch. f. Augenh.* 1922, XCI, p. 236).

TERRIEN F. — Les atrophies optiques congénitales et infan-
tiles (*Progrès méd.*, 19 janvier 1929).

TERRIEN. F. — Troubles visuels et altérations des glandes
à sécrétions internes (*Arch. d'opht.*, décembre 1922).

VAN DUYSE. — L'hérédité en ophtalmologie (*Bulletins et
Mémoires de la Société fr. d'opht.*, 1931, p. 124).

VOGT. — *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1922, p. 83.

WARDENBURG. — *Kl. Monatsbl. f. Augenh.* 1924, p. 632).

